

Biomarkers in de neuro-oncologie: ontwikkeling en validering als uitdaging voor de toekomstige behandelstrategieën

Editorial bij de bijdrage van Duerinck et al. Biomarkers in gliomen

S. De Vleeschouwer

(Tijdschr Neurol Neurochir 2015;116:49-50)

Tot op vandaag worden de klinische behandelopties van patiënten met gliomen in de eerste plaats bepaald door de anatomopathologische stratificatie van de tumor, uiteraard ingebed in een specifieke, klinische en radiologische context. In deze uitgave van het Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie, leveren de collega's Duerinck en Neyns een fraaie en overzichtelijke bijdrage omtrent het groeiende belang en de waarde van klinisch bruikbare moleculaire biomarkers voor gliomen. De inmiddels goed ingeburgerde kennis van een 1p-19q-codeletie, een IDH1-mutatie en een MGMT-promotor-hypermethylering bij gliomen wordt in deze bijdrage overzichtelijk gecorreleerd aan de actuele klinische bruikbaarheid van deze drie (wellicht gedeeltelijk aan elkaar gerelateerde) prognostische merkers, waarvan de eerste en de laatste bovendien ook een belangrijke predictieve waarde hebben qua overlevingsvoordeel na chemotherapeutische behandeling van respectievelijk WHO graad 3 en 4 gliomen.

De zoektocht naar klinisch relevante biomarkers in de oncologie, inclusief de neuro-oncologie, is een logische consequentie van het actuele credo van 'personalised medicine' of de gepersonaliseerde behandeling van kankerpatiënten die doelgerichte, selectieve therapieën als de kankertherapie van de toekomst naar voren schuift. Dat is op zijn beurt het gevolg van het enorme inzicht dat gegenereerd is in de moleculaire genetica van kanker door kankergenoomsequencing van de afgelopen decennium. Recent hebben deze studies ongeveer 140 genen geïdentificeerd waarvan mutaties een aandrijvende functie kunnen hebben bij tumorgenese. Deze 140 genen blijken belangrijk te zijn voor 12 signaal-

paden die op hun beurt betrokken zijn bij de regeling van een drietal cellulaire kerntaken.¹ Experts gaan uit van een uiterst kleine kans dat er nog nieuwe belangrijke aansturende genmutaties zullen bijkomen zodat het veeleer zaak wordt om het klinische belang van deze mutaties te ontrafelen met het oog op de ontwikkeling van nieuwe gerichte kankertherapieën.

Specifiek toegepast op het glioblastoma, toch nog steeds een paradigmaziekte in de neuro-oncologie, kennen we inmiddels de vier moleculaire subtypes (proneuraal, neuraal, mesenchymaal, klassiek) die oorspronkelijk door Verhaak et al. werden beschreven en later uitgebreid werden door Sturm et al.^{2,3} Hoewel deze inmiddels nog niet hebben geleid tot een differentiële klinische aanpak van de verschillende biologische entiteiten, lijkt er nog een belangrijker methodologisch probleem te bestaan. In een kleine studie bij elf patiënten met een glioblastoma toonden Sottoriva et al. mooi de belangrijke intratumorale heterogeniteit aan waarbij meerdere stalen uit verschillende kwadranten van eenzelfde tumor van eenzelfde patiënt tot een verschillende moleculair biologische subklasse bleken te behoren: het suffix multifforme blijkt dus toch nog steeds relevant te zijn.⁴ Naast de gliomen doet er zich ook bij de medulloblastomas en ependymomas eenzelfde tendens voor waarbij de anatomopathologische stratificatie nog niet vervangen, maar toch zeker wel aangevuld werd met moleculair biologische strata met prognostisch en therapeutisch belang.^{5,6}

Veel van deze nieuwe inzichten zullen wellicht vertaald worden naar een aantal potentieel 'game changing' therapieën, maar de uiteindelijke klinische validering

Correspondentie richten aan: prof. dr. S. de Vleeschouwer, neurochirurg, afdeling Neurochirurgie, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Herenstraat 49, 3000 Leuven, België, tel: +32 16 34 42 90, e-mailadres: steven.devleeschouwer@uzleuven.be.

van deze gepersonaliseerde aanpak zal wellicht implicaties hebben voor het concept en ontwerp van toekomstige klinische studies: meer en meer zullen grote, niet-gestratificeerde fase I en II studies worden vervangen door kleinere, biomarker-gestratificeerde studies. Puur methodologisch echter blijft het voor de validering van predictieve biomarkers zeer wenselijk om na initiële patiëntenregistratie en biomarker-testing zowel in de positieve als de negatieve strata een randomisatie door te voeren tussen de experimentele en de controle behandeling : een echte uitdaging voor de toekomstige neuro-oncologie studies.

Referenties

1. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013 ;339: 1546-58.
2. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17: 98-110.
3. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012; 22: 425-37.
4. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013; 110: 4009-14.
5. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012; 123 :473-84.
6. Witt H, Mack SC, Ryzhova M, et al. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell.* 2011; 20: 143-57.

bijsluiter Allergan spread